



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Titulación: Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica sistemática

"ALIMENTACIÓN DEL LACTANTE: FÓRMULAS CON LACTOFERRINA"

Estudiante: Lorena Serrano Herrero

Tutor: María Concepción García Moreno

Salamanca, Mayo 2017

ÍNDICE	PÁGINAS
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Lactoferrina.....	5
1.2. Preparados destinados a la alimentación del lactante	7
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	12
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	13
4.1 Tolerancia y crecimiento	13
4.2. Absorción del hierro	15
4.3. Actividad antimicrobiana y antiviral	17
5. CONCLUSIÓN	22
6. BIBLIOGRAFÍA	23

ABREVIATURAS

BLf: lactoferrina bovina

BLf+LGG: lactoferrina bovina + lactobacillus rhamnosus

CG: grupo control, sin lactoferrin

CMV: citomegalovirus

DHA: ácido docosaheptaenoico

ENC: enterocolitis necrotizante

EPA: ácido eicosapentaenoico

Fe: hierro

FG: grupo ensayo, con lactoferrina

G-ORS: solución de rehidratación con glucosa

GOS: galactooligosacáridos

HBV: virus humanos de la hepatitis B

HCV: hepatitis C humana

hLf: lactoferrina humana

HSV: virus del herpes simple

IRT: infección del sistema respiratorio

MCV: volumen corpuscular medio

Lf: lactoferrina

LfR: receptor de lactoferrina

Lf/Lz-R-ORS: solución con arroz + lactoferrina y lisozima recombinantes humana

LGG: Lactobacillus rhamnosus

rhLf: lactoferrina humana recombinante

R-ORS: solución de rehidratación con arroz

TBIC: contenido total de hierro

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

La leche materna es el mejor alimento para el lactante pero cuando la lactancia materna no es posible hay que utilizar preparados o fórmulas específicos para su alimentación. En la elaboración de los mismos se tiende a reproducir las características de la leche materna, la función de los nutrientes es bien conocida pero existen otros componentes en la leche humana a los que se les atribuyen efectos funcionales que en muchos casos necesitan confirmación. Entre estos componentes se encuentra la **lactoferrina** y es en esta proteína en la que se ha centrado la atención, planteándonos el siguiente objetivo:

- ✓ **Conocer los efectos de la lactoferrina cuando se enriquecen con la misma los preparados destinados a la alimentación del lactante.**

Para conseguir este objetivo se ha hecho una revisión y análisis crítico de los trabajos publicados en los últimos años y a continuación se recogen los aspectos más destacables encontrados al respecto.

La **lactoferrina** añadida a las fórmulas, ejerce un efecto **antimicrobiano** que se manifiesta en la selección de la flora intestinal del lactante y evita la colonización por gran parte de la flora enteropatógena. La actividad **antiviral** se debe al bloqueo de la entrada de virus a las células uniéndose a determinados componentes de la pared celular. La adición de lactoferrina es **segura** y permite un crecimiento y desarrollo adecuado.

Respecto a la **absorción del hierro** los resultados de los trabajos revisados no son homogéneos y es necesaria la realización de más ensayos clínicos que permitan conocer el papel de la lactoferrina en este sentido.

1. INTRODUCCIÓN

La lactancia materna es el método óptimo de alimentación del lactante sano, ya que está perfectamente adaptada a los requerimientos nutritivos y de crecimiento del mismo. Pasa por dos períodos dependiendo de la edad, teniendo en cuenta las necesidades energéticas, madurez digestiva, renal y del sistema nervioso, hábitos culturales y familiares¹.

-Período de lactancia exclusiva: este debe proporcionar como alimento exclusivo la leche humana o de fórmula de inicio y comprende los 4-6 primeros meses de vida.

-Período transicional o de alimentación complementaria: abarca el segundo semestre de vida hasta cumplir un año. En él comienza la diversificación alimentaria con la introducción de alimentos distintos a la leche materna o fórmula².

La leche humana contiene una amplia cantidad de componentes con diferentes funciones: nutrientes, enzimas de carácter digestivo, componentes bacteriostáticos, factores bifidógenos, microbiótica comensal, factores de crecimiento y desarrollo¹.

1.1. Lactoferrina

Nos vamos a centrar en este compuesto bioactivo presente en la leche humana a lo largo de toda la lactancia (100-650 mg/100ml). Las mayores concentraciones se encuentran en los primeros días y se mantienen relativamente altas durante el primer mes, a partir de aquí, disminuyen y se mantienen prácticamente constantes durante todo el período (*figura 1*). La concentración de lactoferrina (Lf) en la leche de vaca es inferior (10 mg/100ml)^{3,4}.

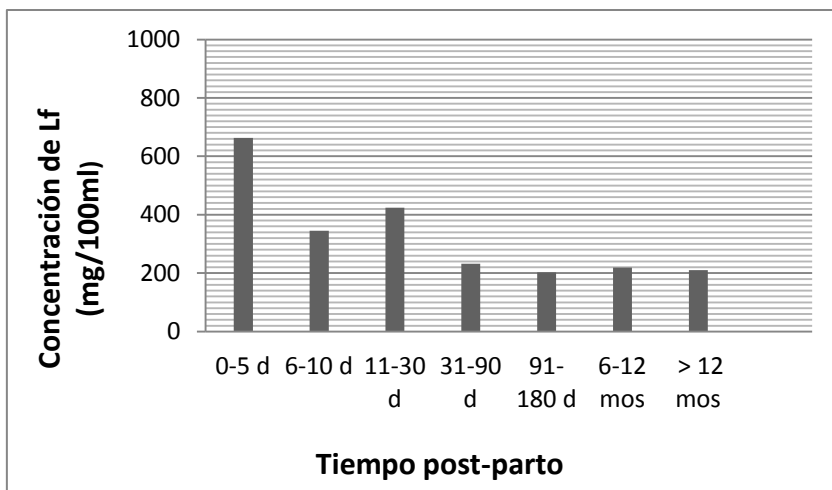


Figura 1. Concentraciones medias de Lf (mg /100 ml) en la leche humana durante la lactancia⁴.

La Lf forma parte de todas las secreciones exocrinas de los humanos, como es el caso del calostro (en una concentración de 900 mg/100ml), en las lágrimas, saliva, leche, fluido seminal y gastrointestinal, en la mucosa, plasma, bronquios⁵.

Se trata de una proteína quelante del hierro y que aumenta la biodisponibilidad de este mineral en el lactante. Una parte de esta no es digerida y llega intacta al intestino grueso. Allí es capaz de inhibir el crecimiento de ciertas bacterias patógenas, como es el caso de la E.coli⁶. En la leche humana, se considera la segunda proteína más abundante⁷. Posee función antiviral y antibacteriana y gracias a estas funciones contribuye a una menor incidencia de infecciones en los lactantes amamantados el primer año de vida. Es una proteína resistente a la proteólisis y por este motivo puede llegar a ejercer todas estas funciones anteriormente descritas y puede recuperarse en las heces de los lactantes alimentados al pecho. Incluso en algunas investigaciones realizadas se ha visto que puede tener capacidad antiinflamatoria y facilitadora de la respuesta inmune^{8,9}.

La lactoferrina bovina (BLf) y la humana son homólogas y contienen un mismo péptido llamado lactoferricina, al que se asigna la función antimicrobiana¹⁰. También se ha podido demostrar que la BLf puede ser relativamente resistente a la proteólisis a través del tracto digestivo como la humana¹¹. Esta homología sugiere la hipótesis de que el añadir Lf a las fórmulas infantiles pueden conseguirse efectos similares a los atribuidos a la Lf presente en leche humana⁷.

1.2. Preparados destinados a la alimentación del lactante

Puede ocurrir que a veces no sea posible o esté contraindicada la lactancia materna y en ese caso se recurre a las llamadas leches para lactantes o fórmulas de inicio elaboradas generalmente a partir de la leche de vaca que sustituyen a la misma. Cada vez se van teniendo más conocimientos acerca de los preparados para la alimentación artificial del lactante y en todo momento se intenta que el alimento sea lo más parecido posible a la leche humana². Existen dos tipos:

-Fórmulas de inicio o preparados para lactantes: cubren todas las necesidades nutritivas del lactante hasta los 6 meses de edad. Cuando esta es utilizada junto con otros alimentos, puede entonces prolongarse su uso hasta los 12 meses.

-Fórmulas o preparados de continuación: utilizadas a partir de los 6 meses de edad, pudiendo utilizarse hasta los 3 años. Forma parte de un régimen mixto de alimentación.

Estas situaciones en la que no es posible la lactancia materna son pocos comunes, pero sí que pueden darse, por ejemplo: alguna enfermedad relacionada con el metabolismo como la galactosemia, intolerancia a la lactosa, también por la existencia de tuberculosis, infección materna por VIH, el tratamiento materno con quimioterapia, psicosis grave, malformaciones de la boca, respiratorias o del tubo digestivo del niño, ictericias graves¹.

Dichas fórmulas deben tener una composición similar a la de la leche de mujeres sanas y bien nutridas, para que sus efectos fisiológicos y funcionales sean lo más parecidos posible a los de ella¹². La composición, venta y publicidad de estos preparados, están reguladas por el Real Decreto 867/2008¹³, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación que corresponde a la transposición de la Directiva 141/2006. Se ha promulgado un nuevo Reglamento (Re 609/2013) que modifica algunos aspectos pero en los que se refieren a la composición no son de aplicación hasta febrero de 2020¹⁴. En la *tabla 1* se recoge el contenido de nutrientes que deben presentar los preparados destinados a la alimentación del lactante.

Tabla 1. Contenido en energía y nutrientes de las fórmulas de inicio y de continuación¹.

	Inicio (0-6 meses)	Continuación (>6 meses)
Energía (Kcal/dl)	60-70	60-70
Proteínas	1,8-3	1,8-3,5
Grasas (g)	4,4-6,0	4,0-6,0
Ácido linoleico (g)	0,3-1,2	0,3-1,2
Glúcidos (g)	9-14	9-14
Minerales		
Calcio (mg)	50-140	50-140
Cinc (mg)	0,5-1,5	0,5-1,5
Cloruro (mg)	50-160	50-160
Cobre (µg)	35-80	35-100
Fósforo (mg)	25-90	25-90
Hierro (mg)	0,3-1,3	0,6-2,0
Magnesio (mg)	5-15	5-15
Potasio (mg)	60-160	60-160
Sodio (mg)	20-60	20-60
Yodo (µg)	10-50	10-50
Vitaminas		
A (UI)	200-600	200-600
Ácido fólico (µg)	10-50	10-50
Ácido pantoténico (µg)	400-2.000	400-2.000
B12 (µg)	0,1-5	0,1-5
B6 (µg)	35-175	35-175
Biotina (µg)	1,5-7,5	1,5-7,5
C (mg)	8-30	10-30
D (UI)	40-100	40-120
E (UI)	0,7-7,5	0,7-7,5
K (µg)	4-25	4-25
Niacina (µg)	80-400	80-400
Riboflavina (µg)	80-400	80-400
Tiamina (µg)	60-300	60-300

*Los valores de los nutrientes corresponden a unidades /100 Kcal.

*Los valores están basados en las recomendaciones del Comité de nutrición de ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) publicadas en 2005¹⁵.

En las **fórmulas de inicio** o **preparados para lactantes** el contenido energético y de nutrientes es similar al de la leche materna. Se pueden utilizar distintas **fuentes de proteínas**: de leche de vaca o de cabra, de suero lácteo y de soja. La relación caseína/seroalbúmina debe mantenerse como en la leche materna, 40/60, consiguiendo así un perfil de aminoácidos más adecuado. En las leches de inicio, se suele añadir taurina, que favorece el desarrollo de la función fotorreceptora, ejerce acción neurotransmisora y neuromoduladora en el desarrollo el Sistema Nervioso Central. En los lactantes de bajo peso, deben añadirse a las fórmulas, α -carnitina para evitar problemas de β -oxidación de ácidos grasos. En cuanto a los nucleótidos (histidina, adenosina o uridina), facilitan la absorción del hierro, participan en el metabolismo lipídico como coenzimas, influyen en la estimulación y maduración el sistema inmune, favorecen la regeneración tisular y modifican la microflora intestinal.

Respecto los **hidratos de carbono**, se recomienda preferentemente, lactosa aunque pueden utilizarse dextrinomaltosa, maltosa o polímeros de glucosa. Se recomienda este disacárido porque mejora la absorción de calcio, aporta galactosa, aumenta la resistencia a bacterias enteropatógenas, posee menor poder edulcorante. Sacarosa y fructosa no deben añadirse a las fórmulas infantiles y tampoco deben contener ni almidón ni sustancias espesantes, aunque se permita su utilización en determinadas condiciones. Se podrían añadir oligosacáridos hasta una cantidad de 0,8 g/100 ml.

En cuanto a los **lípidos**, es importante que tengamos en cuenta, que se fija el contenido de ácidos grasos esenciales y existe la posibilidad de añadir ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de manera que los ω -6 y los ω -3 deben suponer como máximo un 2 y 1% del contenido total de materia grasa, respectivamente. La cantidad de docoxahexaenoico (DHA) no superará el contenido total de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -6 y la concentración de ácido eicosapentaenoico (EPA), no debe exceder la de DHA. Se debe limitar así mismo, la cantidad de grasas trans^{13,15}.

Fórmulas de continuación. Están diseñadas para utilizarse a partir de los seis meses de edad y podrían emplearse incluso hasta los 3 años, junto con una dieta diversificada. Suelen suministrarse con la alimentación complementaria o *Beikost*. En esta edad, el niño ya presenta un aparato digestivo funcional, adecuada actividad de las enzimas del metabolismo intermediario y la función renal ya ha madurado. Los valores que deben contener de nutrientes y energía, ya están detallados anteriormente, en la *tabla 1*. La ingesta diaria de fórmulas de continuación, no debe ser inferior a 500 ml, para favorecer el aporte correcto de calcio para el crecimiento del esqueleto. Si observamos la tabla, vemos que el intervalo fijado para los nutrientes es similar al de las fórmulas de inicio, los preparados de continuación son más ricos en proteínas y suelen tener un contenido un poco más bajo en grasa. Además de los hidratos de carbono utilizados en las fórmulas de inicio, se permite añadir fructosa y miel. Es obligatoria la adición de hierro y para favorecer su absorción se añadirá ácido ascórbico. A partir de los 6 meses, se puede comenzar con la suplementación con flúor y también se podrían añadir probióticos, prebióticos o ambos^{13,15}.

Estas fórmulas contienen **Lf** en pequeñas cantidades aunque no se haya añadido de forma específica puesto que está presente en las proteínas de leche o de suero lácteo que se utilizan en su elaboración.

2. OBJETIVOS

En la elaboración de los preparados destinados a la alimentación del lactante se tiende a reproducir las características de la leche materna pero esto no se puede conseguir en su totalidad puesto que la leche materna es un sistema vivo y su composición va variando a lo largo del periodo de lactancia para adaptarse a la evolución de las necesidades del lactante.

La función de los nutrientes es bien conocida pero existen otros componentes en la leche materna a los que se les atribuyen efectos funcionales que en muchos casos necesitan confirmación. Entre estos componentes se encuentran la lactoferrina y es en este compuesto bioactivo en el que se ha centrado la atención en este trabajo, planteando el siguiente **objetivo**:

- ✓ **Conocer los efectos de la lactoferrina cuando se enriquecen con la misma los preparados destinados a la alimentación del lactante.**

A la lactoferrina presente en leche materna se le atribuyen diferentes efectos que hemos recogido previamente (*apartado 1.1*) y se trata por tanto de conocer si los ensayos clínicos realizados en lactantes alimentados con formulas enriquecidas con esta proteína permiten poner de manifiesto los mismos efectos y en caso de ser así, plantear la posibilidad de su utilización.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre las fórmulas para lactantes y ensayos clínicos que estudian los efectos de la adición de **lactoferrina** a las mismas.

Se han utilizado los recursos ofrecidos por la Universidad de Salamanca:

- Recursos electrónicos de la USAL:
 - Base de datos *WEB OF SCIENCE* y *SCIENCE DIRECT*. Obteniendo todos los artículos relacionados con el tema de la búsqueda.
En algunas ocasiones se puede descargar el artículo completo. En otras ocasiones seleccionaba los artículos para buscarlos en las revistas correspondientes.
 - Una vez seleccionados los artículos que podrían ser de interés, recurría a las revistas electrónicas que contenían los artículos seleccionados.
- Libros de la biblioteca del departamento de *Nutrición y Bromatología* de la USAL.

La búsqueda inicial se acotó a los últimos 7 años. La lectura de los trabajos hizo que me interesase por algunas referencias de años anteriores que se citaban en los mismos.

Las palabras claves utilizadas han sido:

- **lactoferrin, infant formula, iron absorption, fecal lactoferrin**

4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La mayoría de las funciones de la Lf están bien constadas en ensayos “in vitro” y con animales de experimentación, los ensayos clínicos en lactantes son limitados pero, aún así, nos referiremos fundamentalmente a estos porque, en definitiva, son los que corroboraran o no los efectos que se le atribuyen.

Para que resulte más sencillo seguir el texto de este análisis en las *Tablas 2,3 y 5* se recogen en forma de resumen los estudios clínicos publicados en los últimos años y que pretenden valorar el efecto de la utilización de fórmulas enriquecidas con Lf.

4.1 Tolerancia y crecimiento

Tabla 2. Resumen de los ensayos clínicos en lactantes alimentados con fórmulas con y sin Lf.

Tipo de ensayo y duración (meses)	Edad (meses)	Participantes (nº)	BLF (mg/100ml)	Fe	Parámetros evaluados	Autores
Randomizado doble ciego multicéntrico prospectivo. 12	Neonatos	158 ensayo 164 ensayo 154 control	100 60 -	1,3 1,3 1,3	Peso, altura perímetro cefálico irritabilidad gases consistencia heces.	Jhonston et al. 2015 ⁽¹⁶⁾
Randomizado doble ciego multicéntrico prospectivo. 3	4-6	115 ensayo 98 control	38 -	4 4	Peso altura perímetro cefálico Hb ferritina sérica trasferrina TBIC.	Ke et al. 2015 ⁽¹⁷⁾ .
Randomizado doble ciego. 12	Neonatos	26 ensayo 26 control	85 10	0'3 0'3	Peso altura, perímetro cefálico hematocrito Hb MCV ferritina transferrina	King et al. 2007 ⁽¹⁸⁾

En el momento en el que se realizan modificaciones en las fórmulas infantiles, lo primero que tenemos que ver es si son **bien toleradas** y si permiten **un crecimiento adecuado** para los lactantes sanos.

Johnston et al¹⁶ valoraron en lactantes sanos el crecimiento y la tolerancia al añadir BLf, en dos concentraciones diferentes, para alimentar a los bebés a término a lo largo del primer año de vida. En los resultados no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al crecimiento y este fue apropiado. Hubo cierta diferencia en la consistencia de las heces de los lactantes alimentados con Lf y prebióticos y la tolerancia y seguridad de estas fórmulas fue buena.

En otro estudio realizado por King et al¹⁸ también compara lactantes sanos alimentados con fórmulas enriquecidas con BLf con aquellos alimentados con fórmula sin suplementar. Se observó una tendencia hacia un mayor aumento de peso durante los primeros 6 meses de edad en los lactantes alimentados con fórmula con BLf y esto puede ser debido a que el desarrollo de la mucosa intestinal se ve favorecido por esta BLf y con ello aumenta la absorción de nutrientes. La menor ganancia ponderal después de los 6 meses se debe a que las fuentes alimenticias alternativas, se convierten en componentes dietéticos más prominentes después de los 4-6 meses de edad, y ello propicia una menor ingesta de fórmula y por tanto de BLf. También hubo el mismo número de sucesos adversos graves (hospitalizaciones) en cada uno de los grupos. Esto apoya la seguridad de la utilización de BLf.

Ke et al¹⁷ encontraron diferencias significativas en el peso relativizado a la altura y a la edad, en lactantes alimentados con fórmula enriquecida con BLf. Este efecto lo explican por un mayor aprovechamiento de nutrientes atribuido a la maduración que sobre las células intestinales puede ejercer la Lf.

4.2. Absorción del hierro

Se ha demostrado que los lactantes alimentados con leche materna utilizan mejor el hierro (Fe) que esta aporta que aquellos que se alimentan con preparados enriquecidos en Fe. En la leche humana, el Fe está unido a la Lf (25-40%), mientras que en la leche de vaca está ligado a caseína (24%) y esta diferencia en la distribución, se asocia con la diferente biodisponibilidad²².

Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos en lactantes alimentados con fórmulas con y sin Lf.

Tipo de ensayo y duración (meses)	Edad (meses)	Participantes (nº)	BLf (mg/100ml)	Fe	Parámetros evaluados	Autores
Estudio in vitro Caco-2			100* 150* 200*	0,8	Solubilidad del Fe, ferritina.	Aly et al. 2016 ⁽²⁰⁾
Randomizado, doble ciego. 6	Neonatos	16 12 ensayo 16 ensayo 11 control	Leche materna - 1,3 Fe ligado lactoferrina a -	- 1'6 1'8 4	Peso altura Hb Fe sérico transferrina receptor de transferrina TBIC	Hernell y Lönnnerdal. 2002 ⁽¹⁹⁾
Randomizado doble ciego multicéntrico prospectivo. 3	4-6	115 ensayo 98 control	38 -	4 4	Peso altura perímetro cefálico Hb ferritina sérica trasferrina TBIC.	Ke et al. 2015 ⁽¹⁷⁾ .

*RhLf: lactoferrina humana recombinante

Se ha comparado y evaluado (*tabla 3*) si una fórmula con Fe a la que se le ha añadido BLf mejoraría el estado de Fe en los recién nacidos a término en comparación con otra fórmula enriquecida con Fe pero sin Lf¹⁷. Al final del estudio se observó que los lactantes alimentados con la fórmula enriquecida de Lf presentaban aumentos significativos en el contenido total de Fe y en la absorción de Fe en el intestino (*tabla 4*).

Al inicio del estudio no hubo diferencias significativas, pero si después de 3 meses consumiendo la fórmula con BLf¹⁷.

Tabla 4. Efecto del enriquecimiento con BLf en la tasa de detección de la enfermedad nutricional del lactante¹⁷.

Tasa de detección de la enfermedad nutricional [n, (%)]	Grupo control (n=115)	Grupo enriquecido (n=98)
Anemia		
Inicio del estudio	12*	12
Final del estudio	5#{	7#
Déficit de hierro		
Inicio del estudio	35*	32
Final del estudio	16#{	24#
Anemia ferropénica		
Inicio del estudio	11*	10
Final del estudio	2#{	6#

* No diferencias significativas antes del enriquecimiento entre grupos

Diferencias significativas antes y después del enriquecimiento en los grupos

{ Diferencias significativas después del enriquecimiento entre grupos

En estudios publicados con anterioridad se encontró que la adición de Lf a las fórmulas para lactantes no afecta a la absorción de Fe, pero como tiene gran capacidad para la fijación del Fe sí que podría ser de utilidad por motivos como: su capacidad de defensa frente a infecciones de microorganismos que requieren Fe (este aspecto se tratará en el apartado 4.3) y también frente a la peroxidación lipídica de las fórmulas adicionadas con Fe y ácido ascórbico¹⁹.

Como se acaba de recoger en el párrafo anterior, en este ensayo, la BLf no parece aumentar la absorción del Fe, esto, según los autores, puede ser debido a que los receptores intestinales no reconozcan a la BLf y sería necesario el uso de lactoferrina recombinante humana (RhLf) para mejorar la absorción del mineral.

Aly et al²⁰ evaluaron la funcionalidad de la RhLf y galactooligosacaridos (GOS) como factores que mejoran la bioaccesibilidad al Fe. Trabajaron con fórmulas a las que se añadieron tres cantidades diferentes de RhLf y de GOS, y se sometieron a un proceso de digestión in vitro. Para valorar la disponibilidad del hierro en las fórmulas digeridas se utilizaron células Caco-2 y se determinó la cantidad de ferritina sintetizada. Se produjo un aumento en la solubilidad del Fe de un 66 a 97% mejorando así la accesibilidad y un incremento de 5-7,5 veces en el contenido de ferritina, con diferencias significativas respecto a los controles. Un aspecto a destacar en los resultados de este trabajo es que la RhLf resiste la digestión in vitro cuando forma parte de la fórmula de inicio.

4.3. Actividad antimicrobiana y antiviral

Refiriéndonos a las actividades de protección que puede ejercer la Lf destacamos su función antimicrobiana al ser administrada por vía oral. Esta actividad se debe a dos mecanismos. Uno de ellos consiste en su capacidad de ligar Fe, eliminando así un nutriente imprescindible para el crecimiento bacteriano y ejerciendo de esta manera un efecto bacteriostático. El otro mecanismo se debe a la interacción que tiene lugar con la pared celular bacteriana²². La Lf íntegra no es la única que posee actividad antimicrobiana, este efecto lo ejercen también dos péptidos derivados de ella, la lactoferricina y lactoferrampina²³.

Además la Lf también muestra una importante función antiviral frente a numerosos virus como son el Citomegalovirus (CMV), el virus del herpes simple (HSV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis C humana (HCV) y virus humanos de la hepatitis B (HBV). Al ser estudiadas estas actividades que desempeña la proteína, se han encontrado efectos beneficiosos al administrarla por vía oral en infecciones virales, incluyendo el resfriado común, la gastroenteritis viral y la gripe²³.

Tabla 5. Resumen de los ensayos clínicos en lactantes alimentados con fórmulas con y sin Lf.

Tipo de ensayo y duración (meses)	Edad (meses)	Participantes	BLf (mg/100ml)	Fe	Parámetros evaluados	Autores
Randomizado Doble ciego. 6	Neonatos	103 ensayo 115 ensayo 98 ensayo	Leche materna 38 -	4 4	IRTs, rinorrea, tos, sibilancias, diarrea, vómitos, náuseas.	Ke et al. 2016 ⁽²⁶⁾
Randomizado, doble ciego, multicéntrico, prospectivo.	Neonatos	153 ensayo 151 ensayo 168 control	100 60+LGG -	- - -	Frecuencia de sepsis de aparición tardía, ENC	Manzoni et al. 2010 ⁽²⁵⁾
Aleatorizado doble ciego, controlado con placebo. 4 semanas	Neonatos	95 ensayo 95 control	94'5% -	12 % -	Peso Lf, sepsis de inicio tardío ENC.	Ochoa T et al. 2015 ⁽²⁴⁾
Randomizado	Neonatos	60 ensayo 60 control	150*^			Sherman et al. 2016 ⁽²⁷⁾
Randomizado, doble ciego, prospectivo. 14 días	5-33	47 ensayo 47 ensayo 44 control	100* - -	- - -	Duración, volumen de heces, presencia de bacterias, virus en heces.	Zavaleta et al. 2007 ⁽²⁹⁾

*Lactoferrina humana recombinante (rhLf); ^: mg/kg de peso cada 12 horas, vía enteral

La **sepsis de inicio tardío** es una infección que tiene lugar después del período perinatal y dada su alta mortalidad y morbilidad en neonatos, está siendo de gran preocupación en las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en todo el mundo. Está asociada a un deterioro neurosensorial a largo plazo que afecta al 21% de los neonatos nacidos pretérmino.

Dada la poca especificidad de las características clínicas y la inadecuada sensibilidad de las pruebas diagnósticas hacen que el diagnóstico sea complicado y tardío. Por lo que es crucial su prevención para así disminuir las complicaciones relacionadas con la infección en la UCIN. La Lf tiene capacidad anti-infecciosa, la cual ha sido demostrada in vitro y en modelos animales y podría contribuir a evitar dicha sepsis²⁹. En un estudio realizado con neonatos a los que se administró fórmula con Lf se encontró una menor frecuencia de sepsis que en el grupo control²⁴.

Manzoni et al²⁵ realizaron un estudio en neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer que recibieron BLf sola o con lactobacillus rhamnosus (LGG). Este probiótico modifica la flora intestinal colonizando el tracto gastrointestinal, reduciendo el crecimiento de patógenos en el intestino de neonatos pretérmino. El objetivo fue evaluar la capacidad que tenía la BLf para prevenir la sepsis en los neonatos. Los tres grupos se trataron con: BLF sola (100 mg), BLf 100 mg+LGG, 6 por 10⁹ unidades formadoras de colonias por día; y placebo (2 ml de solución de glucosa al 5%). Los resultados obtenidos fueron prometedores, ya que el tratamiento con BLf tanto sola como en combinación con LGG, fue capaz de reducir las tasas de incidencia de sepsis después del tercer día de vida. En el grupo control hubo episodios de sepsis en el 18% de los lactantes; en los dos grupos de ensayo, estas cifras fueron del 5% y 6%. La disminución fue significativa sobre todo para organismos gram-positivos, incluyendo *Staphylococcus* spp, organismos gram-negativos y fúngicos.

También se ha comparado la morbilidad por infección del sistema respiratorio (IRTs) y por diarrea en lactantes alimentados con fórmula con y sin Lf a partir de los 4 meses de edad, previamente habían tenido lactancia materna exclusiva²⁶. Se incluyó, además, un grupo de referencia constituido por bebés con lactancia materna hasta el final del ensayo. Se encontró una menor morbilidad tanto por diarrea como por IRTs en los grupos de referencia y ensayo que en el control, como puede observarse en la *tabla 6*.

Este efecto podría deberse a modificación que la Lf puede ejercer en la microbiota intestinal y al efecto inmunomodulador que ha demostrado en ensayos en animales de experimentación. Este último efecto lo ejercería a través de la inducción de determinadas interleuquinas y de la reducción de citoquinas proinflamatorias²⁶.

Tabla 6. Incidencia de episodios de enfermedad durante el estudio²⁶.

Variables	Grupos		
	Grupo ensayo	Grupo control	Grupo amamantado
	(n=115)	(n=98)	(n=103)
	Número de eventos	Número de eventos	Número de eventos
IRTS	207	259	202
Rinorrea	178	204	181
Tos	109	178	112
Congestión nasal	185	201	189
Diarrea	59	79	55

*Duración del ensayo: 3 meses.

Otros autores²⁷ han valorado la influencia de la lactoferrina humana recombinante (rhLf) en la microbiota intestinal para conocer si realmente el efecto protector de la Lf respecto a la infecciones se puede correlacionar con los cambios en la microbiota. Para ello trabajaron con recién nacidos de bajo peso (700-1500 g) y al grupo de ensayo se administró rhLf por vía enteral cada 12 horas y al grupo control únicamente los excipientes de la preparación de rhLf, durante 28 días. El día 21 del ensayo se recogieron las heces de 24 horas y se procedió al estudio y caracterización de la flora fecal. Aunque se encontraron muchas diferencias interindividuales puede afirmarse que la profilaxis con rhLf reduce *Enterobacter* y *Klebsiella* pero aumenta la presencia de *Citrobacter* que no causa infecciones neonatales y puede competir con otros microorganismos causantes de las mismas.

Zavaleta et al²⁸ compararon los efectos sobre la **diarrea aguda** y la **deshidratación** en lactantes tratados con tres soluciones orales de rehidratación: solución de rehidratación con glucosa (G-ORS); solución con arroz + lactoferrina y lisozima recombinantes humana (Lf /Lz-R-ORS) y se evaluó la duración, volumen de heces, presencia de bacterias y virus en heces.

En la *tabla 7* se recoge la composición de las disoluciones de rehidratación utilizadas. La Lf y la lisozima de obtuvieron introduciendo en el arroz los genes de la Lhf y Lhz. Las únicas diferencias significativas que se obtuvieron fueron en el grupo Lf/ Lz R-ORS, referidas a una disminución en la duración de la diarrea y un aumento en el número de niños que consiguieron en 48 horas heces sólidas.

Por lo que este estudio puede concluir, que al añadir Lf recombinante se obtienen efectos beneficiosos en niños con diarrea aguda y esto es debido a la actividad bacteriostática y bactericida que tiene esta proteína.

Tabla 7. Composición final de la solución ORS²⁸.

Ingredientes	G-ORS*	R-ORS+	Lf/Lz-R-ORS^
Sodio, mmol/L	75	70	70
Potasio, mmol/L	20	20	20
Cloruro, mmol/L	80	65	65
Citrato, mmol/L	10	10	10
Glucosa, g/L	20.0	-	-
rhLf, mg/100 ml	-	-	100
rhLz, mg/100 ml	-	--	20

*G-ORS

+ Solución R-ORS premezclada con baja osmolaridad

^ Solución R-ORS premezclada rhLf y lisozima añadida a los niveles encontrados en la leche humana.

5. CONCLUSIÓN

A través de los estudios que hemos analizado se puede concluir que la **lactoferrina** ejerce un efecto **antimicrobiano** y posiblemente **antiviral** por lo que es aconsejable y deseable **su adicción** a las fórmulas para lactantes.

Los resultados respecto al papel de la lactoferrina en la **absorción del hierro** no son concluyentes y es necesario continuar con los estudios con el fin de conocer si realmente ejerce un efecto en este sentido.

En la revisión se ha podido constatar que en la mayoría de los ensayos clínicos en lactantes se ha utilizado **lactoferrina bovina** sería deseable una mayor utilización **lactoferrina recombinante humana** puesto que la ausencia de efectos positivos en algunos casos puede ser debida al diferente comportamiento en el organismo de ambos tipos de lactoferrina.

El trabajo realizado ha permitido **analizar el estado actual del conocimiento** en cuanto a las **características funcionales** de la lactoferrina y como se deduce de lo que se acaba de exponer algunos efectos está bien establecidos y contrastados y para otros es necesario seguir investigando.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado J, Gil M, Lara F. Nutrición del lactante. En: Gil, A. Tratado de nutrición: nutrición humana en el estado de salud. Vol 3: 2ª ed. Madrid: Panamerica;2010. p.209-26.
2. Lázaro Almarza, A. Martín Martínez, B. Alimentación del lactante sano. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNP-AEP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica-Asociación Española de Pediatría). 2010. p. 287-97. (Consultado en abril de 2017). Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/alimentacion_lactante.pdf
3. Lönnerdal B, Jiang R, Xiang D. Bovine Lactoferrin Can Be Up by the Human Intestinal Lactoferrin Receptor and Exert Bioactivities. JPGN. 2011;53:606-614.
4. Donovan SM, Lönnerdal B. Introduction: Emerging Roles of Bioactive Components in Pediatric Nutrition. J Pediatr. 2016;17 Suppl:S1-3.
5. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, Pessione E, Cirrincione S et al. Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine. Molecules. 2016;21(6):752-777.
6. Vilaplana M. Nuevos nutrientes en leches infantiles. Of. 2011. Ener;30 (1):46-52.
7. Bathia J. Bovine Lactoferrin, human Lactoferrin, and bioactivity. J Pediatr Gastroenterol. Nutr.2011;53:589-9.
8. Lönnerdal B. Nutritional roles of lactoferrin. Curr Opin Clin Nutr Metab Care.2009;12:293-7.
9. Lönnerdal B. Bioactive Proteins in Human Milk: Health, Nutrition and Implications for Infant Formulas. J Pediatr. 2016;173 Suppl:S4-9.
10. Baker EN, Baker HM. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. Cell Mol Life Sci. 2005;62:2531-2539.
11. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. Am J Clin Nutr. 2014;99:712-717.

12. Mataix Verdú J, López Frías M. Lactación- En: Mataix Verdú J. Nutrición y alimentación humana. Situaciones fisiológicas y patológicas. Vol 2. 2ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergón; 2009. p.1085-1100.
13. RD 867/2008. Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-sanitaria Específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. BOE, nº 131, 30 de mayo 2008, 25121-25137 pp.
14. REGLAMENTO 609/2013 del Parlamento europeo y del Consejo, relativo a los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad, los alimentos para usos médicos especiales y los sustitutivos de la dieta completa para el control de peso (DOUE 29-6-2013), L181/35-56.
15. ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) (2005). Global standard for the composition of Infant formula: recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 41,584-599.
16. Johnston WH, Ashley C, Yeiser M, Harris CL, Stolz SI, Wampler JL et al. Growth and tolerance of formula with lactoferrin in infants through one year of age: double-blind, randomized, controlled trial. BMC Pediatrics. 2015;15:173-184.
17. Ke C, Lan Z, Hua L, Ying Z, Humina X, Jia S et al. Iron metabolism in infants: influence of bovine lactoferrin from iron-fortified formula. Nutrition. 2015;31:304-309.
18. King JC, Ginny GE, Guo N, Trivedi L, Readmond BX, Keane V et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed Infants. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2007;44:245-251.
19. Hernell O, Lönnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. Am J Clin Nutr. 2002;76:858-864.
20. Aly E, López-Nicolás R, Aliaa AD, Frontela-Saseta C, Ros-Berruezo S. Supplementation of infant formulas with recombinant human lactoferrin and/or galactooligosaccharides increases iron bioaccessibility as measured by ferritin formed in Caco-2 cell model. Food Res Int. 2016;89:1048-1055.

21. Jovaní M, Barberá R, Farré R. Lactoferrin and its possible Role in Iron Enrichment of Infant Formulas. *Food Sci Tech Int.* 2001;7:97-103.
22. Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem. Cell Biol.* 2012;90:233-244.
23. Giansanti F, Panella G, Leboffe L, Antonini G. Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties. *Pharmaceuticals.* 2016;9(4):61-76.
24. Ochoa TJ, Zegarra J, Cam L, Llanos R, Pezo A, Cruz K et al. Randomized Controlled Trial of Lactoferrin for prevention of sepsis in Peruvian Neonates < 2500 grams. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:571-576.
25. Manzoni P, Decembrino L, Stolfi I, Pugni L, Rinaldi M et al. Lactoferrin and prevention of late-onset sepsis in the pre-term neonates. *Early Human Development* 86. 2010:59-61.
26. Ke C, Lingying C, Hua L, Ying Z, Hua-mina X, Shang J et al. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial. *Nutrition.* 2016;32:222-227.
27. Sherman MP, Sherman J, Arcinue R, Niklas V. Randomized control trial of Human Recombinant Lactoferrin: A substudy Reveals Effects on the Fecal Microbiome of Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S37-42.
28. Zavaleta N, Figueroa D, Rivera J, Sánchez J, Alfaro S, Lönnnerdal B. Efficacy of rice-based oral rehydration solution containing recombinant human lactoferrin and lysozyme in peruvian children with acute diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:258-264.
29. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H et al. Bovine lactoferrin Supplmentation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates. *JAMA.* 2009;302:1421-1428.

